

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11)特許番号

第2721414号

(45)発行日 平成10年(1998)3月4日

(24)登録日 平成9年(1997)11月21日

(51)Int.Cl.
A 61 K 31/557類別記号
ABL序内整理番号
PI
A 61 K 31/557技術表示箇所
ABL

請求項の数2(全13頁)

(21)出願番号	特願平1-509228
(36)(22)出願日	平成1年(1989)9月6日
(65)公表番号	特表平3-501025
(43)公表日	平成3年(1991)3月7日
(86)国際出願番号	PCT/SE89/00475
(87)国際公開番号	WO90/02553
(37)西欧公開日	平成2年(1990)3月22日
(31)優先権主張番号	8803110-9
(32)優先日	1988年9月6日
(33)優先権主張国	スウェーデン(SE)
(31)優先権主張番号	8803855-9
(32)優先日	1988年10月28日
(33)優先権主張国	スウェーデン(SE)

(73)特許権者	999999999 ファーマシア・アンド・アッソシエイションズ アーベー スウェーデン國、エス-112 87・スト ックホルム(基地なし)
(72)発明者	シエルンシャンツ、ヨハン・ドウツベル トヴェー スウェーデン國エス-762 39 ウプサ ラ、ヴィツラヴエイエン 1ペー
(72)発明者	レスル、バーラム スウェーデン國エス-764 49 ウプサ ラ、ヴィートコールスガタン112
(74)代理人	弁理士 川口 敏達(外3名)
審査官	後藤 三次

最後頁に続く

(54)【発明の名称】 緑内障または眼圧亢進の治療のためのプロスタグラニン誘導体

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PCF₂。-イソプロビルエステル。【請求項2】 眼圧低下有効量の13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PCF₂。-イソプロビルエステルを眼科用に適する担体中に含有する緑内障または眼圧亢進の局所治療のための眼科用組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は環構造を有するようにオメガ鎖が変性されたことを共通の特徴とするPCA, PCB, PCD, PCFおよびPCFのプロスタグラニン誘導体の緑内障または眼圧亢進の治療のための、使用に関する。また本発明はこれらのプロスタグラニン誘導体の有効量を含有する眼科用組成物およびこれらの組成物の製造に関する。さらに詳しくいえば、本発明特に13,14-ジヒドロ-17-フェニル

2

-18,19,20-トリノル-PCF₂。-イソプロビルエステルおよびそれを含有する緑内障または眼圧亢進治療のための眼科用組成物に関する。

緑内障は眼圧増大、視神経頭部の脂凹および徐々に視野を失うという特徴を有する眼の疾患である。異常に高い眼圧が眼に悪影響を与えることは一般的に知られており、緑内障患者においてはこれはおそらく網膜の退行性変化の最重要因子であることが明らかに示されている。しかしながら、開放角緑内障の病理生理学的機構は未だ明らかにされていない。もし緑内障の治療が成功しないと早晩失明するが、その段階に至る過程は緩慢でなく、視界の低下の進行を伴う。

眼圧、即ちIOPは下記式：

$$IOP = P_e + F \times R \quad (1)$$

〔式中、P_eは眼瞼上静脈圧で一般的に約5mmHgとされて

(2)

特許2721414

おり、Fは房水の位置を示しており、Rは小柱間および
隔壁を通じてシユレム管へ房水が流出する際の抵抗である】

に従って定めることができる。シユレム管を通じるは
か、さらに房水は毛様体筋を通じて脈絡上板窓へ至
り、最終的に強膜を通じて眼を離れる場所もある。こ
のブドウ膜強膜経路は例えばB111により報告されている
(1975)。この場合の圧力勾配は前に述べた場合のシユ
レム管と隔壁の内壁にかかる勾配と比較して取るに
足りないものである。ブドウ膜強膜経路の流動の律速段
階は前眼房から脈絡上板窓への流動であると考えられて
いる。

より完全には式は以下の通りである。

$$IOP = Pe + (Ft - Fu) \times R \quad (2)$$

(式中、PeおよびRは前記したとおりであり、Ftは房水
の全流量そしてFuはブドウ膜強膜経路を通過する部分である)。

ヒトのIOPは正常では12~22mmHgの範囲である。より
高い値、例えば22mmHgを超えた場合、眼が冒される危険
がある。眼内障の1つの形態である低圧眼内障においては、
生理学的に正常であるとみなされる水準ではない眼
圧において障害が起こる場合がある。その原因はこれらの
患者個人の眼が圧力に対して特に敏感であるためと考えられる。
他の場合も知られており、患者によっては、
視野や視神経頭部に何ら明らかな障害もないのに異常に
高い眼圧を示す場合もある。このような症状は通常眼圧
亢進と呼ばれている。

眼内障の治療は薬物、レーザーまたは外科的処置によ
り行うことができる。薬物療法においては、流量(F)
または抵抗(R)の低下を目的としており、これによ
り、前記の式(1)に従って、IOPが低下する。あるいは、
ブドウ膜強膜経路の流量を増大させることにより、
式(2)に従って、圧力を低下させる。コリン作用性の
アゴニスト、例えばピロカルピンは、主にシユレム管か
らの流出量を増加させることにより眼圧を低下させる。

近年IOP低下物質としてますます注目されているプロ
スタグラジンはブドウ膜強膜流出量を増大させる作用
を有している(Crawford等、1987年; Nilsson等、1987
年)。しかしながらこれらは房水の形成またはシユレム
管からの従来の流出量に対する作用を有していないと考え
られている(Crawford等、1987年)。

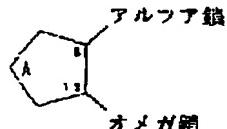
プロスタグラジンおよびその誘導体の使用は、例え

ば、米国特許4599353号、欧州特許87103714.9号に記載
されており、また、Bito L等(1983年)、Carras CB等
(1981年、1987年a、1987年b、1988年)、Giuffré G
(1985年)、Kaufman PL(1986年)、Kersetter JR等
(1988年)、Lee P-Y等(1988年)、およびVillumsen
J等(1989年)により報告されている。

前記したプロスタグラジンおよび誘導体のいくつか
の、眼内障または眼圧亢進治療薬としての実用上の有効
性に関しては、それらが結膜の表面刺激および血管拡張
を誘発する性質を有する点が1種の制限因子となっ
ている。さらに、プロスタグラジンは呑嚥の知覚神経に対
しても刺激作用を有すると考えられる。即ち、プロスタ
グラジンの投与量が極めて少量である場合でも、即
ち、投与量が最大の圧力低下を達成するのに望ましい用
量より低い場合でも、眼における局所的な副作用が起
る。例えば、この理由のために最大の陽圧低下を与える
量でPGF_{2α}-1-イソプロピルエステルを使用するこ
とは臨床的に不可能であることがわかっている。天然の
オータコイドであるプロスタグラジンは薬理学的に極
めて強力であり、知覚神経および血管の平滑筋の両方に
作用する眼にPGF_{2α}およびそのエステルを投与する
ことにより起こる作用には、降圧作用の外に刺激作用お
よび充血作用(血流増大)も含まれるため、現在臨床試
験で実際に用いられる用量は極めて少量とならざるを得
ない。PGF_{2α}またはそのエステルを適用した場合に生
じる刺痛は、主に眼のざらつきや異物感であり、これに
は通常瘙痒増加が伴う。

今回、我々は、眼内障または眼圧亢進の治療のため
に、環構造を有するようにオメガ鎖を変性したプロスタ
30 グラジンA、B、D、Eおよび下の特定の誘導体を使
用することにより、上記の問題点が解決されることを発
見した。

プロスタグラジン誘導体は一般的構造として下記式
で示される。



アルファ鎖

オメガ鎖

上記式中AはC₅~C₆脂環式基を有し、そして環と側鎖
との間の結合は種々の異性体を示す。PCA、PDB、PCD、P
CEおよびPDEにおいては、Aはそれぞれ下記式:

(4)

特許2721414

7

8

(S)- α -置換基を有し、 C_6 ～ C_{11} が低級アルキル置換基または好ましくは旨を有し、Rは場合によりアルキルおよびアルコキシ基から選択される置換基を有するフェニル環である場合に得られる。

即ち本発明は、眼内障または眼圧亢進の治療のためのFCA、PGF、PGD、PGEおよびPGPの特定の試験体の使用に関する。前に定義したこれらの試験体のうち、いくつものものは刺激性を有するかまたは他の点で適さないことが判明し、さらに特定の症例に対しては副作用のために使用できないことが解ったためこれらを除外し、前記したプロスタグランシン試験体群は治療に有効でありそして生理学的に許容される試験体に限定することにした。即ち、例えば、(1)の16-フェニル-17,18,19,20-テトラノルPGF₂、(2)イソプロピルエステルは刺激性が有るが、メトキシ基でフェニル環を置換して治療上より有効な化合物である式(8)とすることにより刺激性を除くことができる。

眼内障または眼圧亢進の治療法は眼圧を低下させ、低下した状態を維持するために、前述したように、眼圧低下有効量の組成物を眼と接触させることからなる。組成物は前記活性物質、即ち、治療活性を有し生理学的に許容される試験体を、通常1回あたり、0.1～30μg、特に1～10μg含有する。治療は約30μlに相当する組成物1滴を患者の眼に1日当たり約1～2回投与するのが有利である。この治療は人間および動物の両方に對して適用することができる。

さらに本発明は眼内障または眼圧亢進の治療のための眼科用組成物の調製のための、前記治療活性があり生理学的に許容されるプロスタグランシン試験体の使用に関する。プロスタグランシン試験体はそれ自体知られた眼科用に適するビヒクルと混合する。本発明の組成物を調製するのに用いてよいビヒクルとしては水溶液、例えば生理食塩水、油性溶液または軟こうである。さらにビヒクルは眼科用に適する保存剤、例えば塩化ベンザルコニウム、界面活性剤、例えばポリソルベート80も含有してよく、リボソームまたは重合体、例えばメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドンおよびヒアルロン酸も、粘度を増大するために使用してよい。さらにもまた、薬物投与時には可溶性または不溶性の缓和インサートも使用してよい。

本発明はまた、前記したプロスタグランシン試験体の眼圧低下有効量および眼科用に適するビヒクルを含有する。眼内障または眼圧亢進の局所治療のための眼科用組成物に關し、この場合有効量は組成物約10～50μl中の約0.1～30μlの薬物投与量を含有する。

本試験において実施した実験では、薬物の効力に応じて30μg～300μg/mlの範囲の量の活性化合物を、可溶化剤として0.5%ポリソルベート80を含有する滅菌水溶液(食塩0.9%)に溶解した。

本発明を以下の実施例により説明するがこれに限らず

れるものではない。

プロスタグランシン試験体の合成

参考例1

16-フェニル-17,18,19,20-テトラノルPGF₂ - イソプロピルエステル(1)の調製

磁気搅拌子を有する50mlの丸底フラスコに16-フェニル-17,18,19,20-テトラノルPGF₂。(Cayman Chemicals) 1社製17.5mg(0.04ミリモル)、CH₂Cl₂ 5ml、ジイソプロピルエチルアミン30.2mg(0.23ミリモル)を仕込んだ。この溶液を-10°Cで搅拌し、イソプロピルトリフレート(新たに調製)13.5mg(0.02ミリモル)を添加した。この溶液を15分間-10°Cで放置し、次にゆっくり室温まで加温した。TLCによりエステル化が終了したことを確認して(通常、室温で3～4時間)、溶媒を真空下に除去した。残留物を酢酸エチル20mlで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム(2×10ml)および3%クエン酸(2×10ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空下に除去し、残留物を、酢酸エチル：アセトン(2:1)を溶離剤とするシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物を無色油状物として得た(収率71%)。

NMRスペクトル(DCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H d)	3.3 (1H q)
2.85 (2H d)	5.0 (1H m)
3.8 (1H s)	5.3-5.7 (4H m)
4.1 (1H t)	7.1-7.3 (5H m)

参考例2

17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF₂ - イソプロピルエスアル(2)の調製

磁気搅拌子付き50ml容丸底フラスコに、17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF₂。(Cayman Chemicals) 2.0mg(0.05ミリモル)、アセトン6ml、DBU39.2mg(0.25ミリモル)およびヨウ化イソプロピル42.5mg(0.25ミリモル)を入れた。溶液を24時間室温で放置し、溶媒を真空下に除去し、残留物を酢酸エチル30mlで希釈し、2回5%炭酸水素ナトリウム10mlおよび3%クエン酸10mlで洗浄した。溶媒を真空下に除去し、粗生成物を、溶離剤として酢酸エチル：アセトン(2:1)を用いたシリカゲル60上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物(2)を油状物として得た(収率65%)。

NMRスペクトル(DCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H d)	4.9 (1H m)
3.9 (1H m)	5.4-5.6 (4H m)
4.1 (1H t)	7.1-7.3 (5H m)
4.2 (1H m)	

参考例3

15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF₂ - イソプロピルエスアル(3)の調製

DCPD9.5mg(0.092ミリモル)をジオキサン6ml中の17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF₂。(Cayman Chemicals) 1.0mg(0.02ミリモル)を用いた。

(5)

特許2721414

9

ルエステル (2) 10mg (0.023ミリモル) の溶液中に添加した。反応混合物は直ちに茶色に変わり、反応混合物を24時間室温で攪拌した。形成した沈殿を伊通し、酢酸エチル10mlで洗浄し、溶液を酢酸エチル10mlで希釈し、水2×10ml、NaOH 1M 2×10mlおよび食塩水20mlで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を真空下に除去し、残留物を溶離剤として酢酸エチル：エーテル(1:1)を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物(3)を無色油状物として得た(収率76%)。

NMRスペクトル(CDCl_3) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.4 (2H m)
4.0 (3H m)	6.2 (1H d)
4.2 (1H m)	6.7 (1H q)
5.0 (1H m)	7.1-7.3 (5H m)

参考例4

16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノルPGF₂ - イソプロピルエステル(4)の調製

16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノルPGF

(Cayman Chemicals) 20mg (0.051ミリモル) を用いて参考例2と同様の方法で行なった。粗生成物は溶離剤として酢酸エチル：アセトン(2:1)を用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物(4)は油状の物質であった(収率53.2%)。

NMRスペクトル(CDCl_3) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.4 (2H m)
3.9 (3H m)	5.7 (2H m)
4.2 (1H m)	6.9 (3H m)
4.5 (1H m)	7.3 (2H m)
5.0 (1H m)	

参考例5

17-フェニル-18,19,20-トリノルPGE₂-イソプロピルエ斯特ル(5)の調製

17-フェニル-18,19,20-トリノルPGE₂ (Cayman Chemicals) 10mg (0.026ミリモル) を用いて参考例2と同様の方法で行った。粗生成物は、溶離剤としてエーテルを用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物(5)は油状の物質であった(収率38.9%)。

NMRスペクトル(CDCl_3) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.3 (2H m)
3.9-4.1 (2H m)	5.6 (2H m)
4.9 (1H m)	7.2 (5H m)

参考例6

13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGE₂-イソプロピルエ斯特ル(6)の調製

13,14-ジヒドロ-17-フェニルPGE₂ (Cayman Chemicals) 10mg (0.026ミリモル) を用いて参考例2の方法と同様に行なった。粗生成物を、溶離剤としてエーテルを用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーに付した。標記

10

化合物(6)は油状の物質であった(収率48%)。

NMRスペクトル(CDCl_3) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.4 (2H m)
4.3 (1H m)	7.3 (5H m)
5.0 (1H m)	

参考例7

15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF

z。 - イソプロピルエステル(7) (表II) の調製

- 7.1 1-(S)-2-オキサ-3-オキソ-6-
10 (R)- (3-オキソ-5-フェニル-1-トランス-
ベンチニル)-7-(R)-(4-フェニルベンゾイル
オキシ) -シス-ビシクロ[3.3.0]オクタン(13)の
調製

アルコール(11) 18g (0.05モル)、DCC32g (0.15モル)、DMG (CaHより新しく葉酸) 39.1g (0.5モル) およびDNE30mlを窒素下200mL容のフラスコに入れた。オルトリリン酸0.49g (0.005モル) を1回で加え、発熱反応を起とした。反応混合物を2時間室温で擇械的に攪拌し、得られた沈殿を伊通し、DNEで洗浄した。涙液(12)を直接用いてEmerson縮合反応を行なった。

窒素下DNE100ml中のNaH (80%、n-ペンタンで洗浄して鉛油を除いたもの) 1.2g (0.04モル) の懸濁液に、DNE30ml中のジメチル-2-オキソ-4-フェニルブチルホスホネート12.3g (0.048モル) を滴下して添加した。混合物を室温で1時間擇械的に攪拌し、次に-10°Cに冷却し、粗歯のアルデヒド(12)の溶液を滴下して添加した。0°C15分間、そして室温1時間の後、反応混合物を水酢酸で中和し、溶液を真空下に除去し、残留物に酢酸エチル100mlを添加し、水50mlおよび食塩水50mlで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶液を真空下に除去し、得られた白沈を伊通し、冷エーテルで洗浄した。標題化合物(13)は結晶として得られた。融点134.5~135.5 (収率53%)。

7.2 1-(S)-2-オキサ-3-オキソ-6-
(R)- [3-(R,S)-ヒドロキシ-5-フェニル-
1-トランス-ベンチニル]-7-(R)-(4-フェニルベンゾイルオキシ)シス-ビシクロ[3.3.0]オクタ
ン(14)の調製

メタノール50ml中のエノン(13) 10g (0.021モル) および塩化セリウム7水和物3.1g (0.008モル) およびCH₂Cl₂20mlを吸気搅拌子付き200ml丸底フラスコに入れ、窒素下-78°Cに冷却した。ナトリウムボロハイドライド0.475g (0.012モル) を少しづつ加え、30分後反応混合物に乾燥NH₄Clを加えてクエンチングし、酢酸エチル2×50mlで抽出した。抽出液を乾燥し、濃縮して無色油状物とした(収率99%)。

7.3 1-(S)-2-オキサ-3-オキソ-6-
(R)- [3-(R,S)-ヒドロキシ-5-フェニル-
1-トランス-ベンチニル]-7-(R)-ヒドロキシ-
シス-ビシクロ[3.3.0]オクタ(15)の調製

(6)

特許2721414

11

無水メタノール100mL中のラクトン(14)9.8g(0.02モル)の溶液に、炭酸カリウム1.7g(0.012モル)を添加した。混合物を室温で磁気搅拌子で搅拌した。3時間後に混合物を10倍量40mLで中和し、酢酸エチル2×50mLで抽出した。次に抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、浓缩した。粗生成物を、溶離剤として酢酸エチル：アセトンを用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物(15)は油状の物質として得られた(收率85%)。

7.4 1-(S)-2-オキサ-3-ヒドロキシ-6-(R)-(3-(R,S)-ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ベンゼニル)-7-(R)-ヒドロキシ-シス-ビシクロ[3.3.0]オクタン(16)の調製

磁気搅拌子で搅拌し、-78°Cに冷却した無水THF60mL中のラクトン(15)3g(0.011モル)の溶液に、トルエン中DIBAL-H4.5g(0.0315モル)を滴下して添加した。2時間後、メタノール75mLを添加して反応混合物をケンチングした。混合物を戻し、沪液を真空下に濃縮し、残留物を、溶離剤として酢酸エチル：アセトン(1:1)を用いたシリカゲル60のクロマトグラフィーに付した。標題化合物(16)を半固体物質として得た(收率78%)。7.5 15-(R,S)-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF₂。(17)の調製

DMSO中ナトリウムメチルスルフィニルメチド(無水ナトリウムとDMSOより新しく国製)2.5g(25ミリモル)をDMSO12mL中の4-カルボキシルブチルトリフェニルホスホニウムプロミド5.6g(12.6ミリモル)の溶液に滴下して添加した。得られたイリドの赤色溶液をDMSO13mL中のヘニアセタール(15)1.2g(4.2ミリモル)の溶液に滴下して添加し、混合物を1時間搅拌した。反応混合物を水100mLおよび水10mLを用いて希釈し、酢酸エチル2×50mLで抽出した後、水層を冷却し、1M塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出し、次に有機層を乾燥して浓缩した。得られた粗生成物は無色の物質であった。標題化合物(17)の純度は、溶離剤として酢酸エチル：アセトン：酢酸1:1:0.2(容積)を用いたシリカゲル上のTLCにより推定した。

7.6 15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF₂。(17)の調製

粗生成物(17)を参考例2に記載の方法と同様の方法でエステル化した。生成物は、溶離剤として酢酸エチルを用いたシリカゲル60上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、得られたC₁エピマー-アルコールの混合物を分離した。

標題化合物(7)は無色油状物として得られた(收率45%)。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H m)	5.4 (2H m)
3.9 (1H m)	5.6 (2H m)
4.15 (2H m)	7.2 (5H m)

(6)

12

4.95 (1H m)

参考例8

16-(4-(メキシ)フェニル)-17,18,19,20-トリノルPGF₂。(イソプロピルエステル(8)の調製
工程7-2を変更して参考例7記載の方法に従い、工程7-2に記載のアルデヒド12をジメチル-2-オキソ-5-(4-(メキシ)フェニル)-プロピルホスホネートと反応させ、溶離剤として酢酸エチル：トルエン(1:1)を用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。無色の油状物を得た(收率57%)。

標題化合物16-(4-(メキシ)フェニル)-17,18,19,20-トリノルPGF₂。(イソプロピルエステル(8)は油状物として得られ、溶離剤として酢酸エチルを用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した(收率46%)。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.0 (1H m)
2.8 (2H d)	5.4 (2H m)
3.75 (3H s)	5.6 (2H m)
26 3.9 (1H m)	6.8 (2H d)
4.15 (1H m)	7.2 (2H d)
4.3 (1H m)	

実験例1

13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF₂。(イソプロピルエステル(9)の調製

わずかに変更を加えた参考例7の方法に従い、THF100mL中エノン(13)5g(0.018モル)を水素雰囲気下10%Pd/C2.03gを用いて還元した。反応終了後(溶離剤として酢酸エチル：トルエン(1:1)を用いたシリカゲル上のTLCにより測定)、混合物をセライトで戻し、沪液を真空下に濃縮し、油状物を得た(收率86%)。

C₁エピマー-アルコール混合物を含有する最終生成物13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF₂。(イソプロピルエステルは、溶離剤として水中49%CH₃COONa(v/v)を用いた調製用液体クロマトグラフィーにより分離した。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.0 (1H m)
3.6 (1H m)	5.4 (2H m)
3.9 (1H m)	7.2 (5H m)
4.15 (1H m)	

参考例10

18-フェニル-19,20-ジノルPGF₂。(イソプロピルエステル(10)の調製

工程7-2を変更して参考例7の方法に従い行った。7-2に記載のアルデヒド(12)をジメチル-2-オキソ-5-フェニルベンチルホスホネートと反応させて、結晶物質のトランスエノンラクトンを得た(收率67%)。

最終生成物18-フェニル-19,20-ジノルPGF₂。(イソプロピルエステル(10)は、溶離剤として酢酸エチル

(7)

特許2721414

13

を用いたシリカゲル60上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物を得た（収率41%）。

1.2 (6H d)	5.0 (1H m)
3.95 (1H m)	5.4 (2H m)
4.10 (1H m)	5.6 (2H q)
4.20 (3H m)	7.2 (5H m)

参考例11

19-フェニル-20-ノル-PGF₂-イソプロピルエステル(20)の調製

工程(7-2)を変更して参考例7記載の方法を用いた。

工程7-2に記載のアルデヒド(12)をシメチル-2-オキソ-6-フェニル-ヘキシルホスホネートと反応させ、無色の油状物としてトランスエノンラクトンを得た（収率56%）。

最終生成物19-フェニル-20-ノル-PGF₂-イソプロピルエステル(20)は無色の油状物であり、これは溶離剤として酢酸エチルを用いたシリカゲル60上のカラムクロマトグラフィーにより精製した（収率30%）。

NMRスペクトル (CDCl ₃) - ppm: δ	
1.2 (6H d)	5.0 (1H m)
2.5 (2H t)	5.4 (2H m)
3.9 (1H m)	5.5 (2H t)
4.1 (1H m)	7.2 (5H m)
4.2 (1H m)	

眼圧低下作用および副作用に関する検討

眼圧(IOP)は特定の種の目に合わせて特に調節した呼吸圧計(Digital Modular One", Bio Rad機)を用いて動物により測定した。各IOP測定の前にオキシプロカイン1~2滴を用いて角膜を麻酔した。健康体のボランティアによって圧平眼圧測定によるかまたは空気瞬時眼圧計(Keeler pulsair)を用いてIOPを測定した。圧平眼圧測定には、スリットランプ顕微鏡上に搭載した呼吸圧計(Digitalab)またはGoldmannの圧平眼圧計を用いた。角膜はオキシプロカインを用いて麻酔した後に各々圧平眼圧測定を行った。Pulsair眼圧測定計を用いる測定の前には局所麻酔は行わなかった。

被験物質適用後の目の不快感をネコにより測定した。被験薬物の局所適用後のネコの歩動を追跡観察し、目の不快感を0~3の点数で評価した。その際、0は如何なる不快感も全く無いことを示し、3は完全なまぶたの閉鎖として現われる最大刺激を示すものとした。

被験物質の局所適用後の結膜の充血をウサギにより評価した。目の上直筋の鋏入部の結膜を、一定間隔において観察または写真撮影し、後に、盲鏡法により充血の程度をカラー写真から評価した。結膜の充血はり~4の点数で評価した。その限りは全く充血のない状態、そして4は結膜の水腫を伴った顕著な充血を示すものとした。

眼圧に対する作用の測定には主にサル(カニクイザ

14

ル)を用いた。その理由は、サルの眼はヒトの眼に極めて似ており、そのため一般的に、薬剤の作用をヒトの眼の場合に容易に当てはめることができるためである。しかしながら、モデルとしてサルの眼を用いる場合の不都合な点は、この種の結膜は着色されており、結膜の充血を評価できず、また、サルの眼は比較的軽度に対して感受性が低い点である。従って、プロスタグランジンに対して極めて感受性の高いネコの眼を用いて眼不快感評価を行い、充血性応答の傾向が顕著なウサギの眼を用いて結膜および結膜上の充血を評価した。

表IIIよりプロスタグランジン骨格のオメガ鎖の変性によりプロスタグランジンに眼の刺激(不快感)に関する、新しい、そして予想外の特徴が導入したこととは明白である。特に17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF₂-IEおよびその類縁体はサルにおいてIOPの低下作用の持続を伴った眼の刺激の完全な消失を示した点で特徴的なものであった。17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF₂。誘導体は極めて高い耐容性をしましたが、16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF₂-IEより20はPGF₂-IEまたは15-ブロビオネットPGE-IEよりも低い程度ではあったものの顕著な眼の不快感を誘発した(表III)。しかしながら、フェニル環の水素原子を電子供与性を有するメトキシ基で置換することにより、分子の眼の刺激作用を完全に無くすことができた(表II I)。さらにまた、表IIIより、19-フェニル-19,20-ジノル-PGF₂。IE、19-フェニル-20-ノル-PGF₂-IEならびに17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGE-IEおよび13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGA-IEのネコの眼の刺激作用は全く無い。かかるいは極めて小さかった。これは、本発明はPGF₂。の16-、および17-テトラ-およびトリノル類縁体に対してのみならず、オメガ鎖が変性されたものが置換されたPGF₂。類縁体のある範囲(例えば16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF₂-IEから19-フェニル-20-ノル-PGF₂-IE-IE)に対しても、そして更に重要なことは、同様に変性されたPGE₂およびPGA₂のようなプロスタグランジン同族物質に換する別のものに対しても有効であることを示している(表III)。即ち、オメガ鎖を変性し、鎖内の炭素原子を環構造で置換することにより、結膜と角膜への刺激作用が無くなるという、完全に新しい、予期しなかった有利な性質が天然のプロスタグランジンに導入されるのである。ある程度の刺激作用を示す16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF₂-IEの場合は、環構造内の水素原子を例えメトキシ基で置換することにより、刺激作用を低下なし稍先させることができる。

眼の不快感の消失に加えて、オメガ鎖変性類縁体は、それらの結膜充血誘発性が、ウサギの眼の試験で示されたとおり、かなり低いものである点において、天然のプロスタグランジンよりも有利である性質を示した(表I)

(8)

特許2721414

15

v)。特に、15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IE、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IEおよび13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル- PGA_1 -IEはこの点において有利であった。また、18-フェニル-19,20-ジノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IEおよび19-フェニル-20-ノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IEの結膜充血誘発性は殆ど無かった(表IV)。

オメガ鎖変性および環置換プロスタグラジン類縁体の眼圧降下作用を表Vに示した。特に16-フェニル-テトラノルおよび17-フェニル-トリノルプロスタグラジン類縁体が動物の眼のIOPを有意に低下させることができたことは特徴的である。2つの一連の試験を除いて全ての実験で、カニクイザルを用いた。眼刺激性を全く示さず、結膜/強膜上の充血の程度も低い17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-該導体が豊長鎖のIOPを有意に低下させたことは特に興味深い。さらに、16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IE、18-フェニル-19,20-ジノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IEおよび19-フェニル-20-ノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IEがともに眼圧を低下させることと、即ち、オメガ鎖の変性と鎖の炭素原子の環構造による置換は、眼圧に対する作用の点においては、分子を不活性化させないことも観察されている。

さらに、16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IEの環構造上の水素原子をメトキシ基で置換することにより、眼圧降下作用は殆ど維持したまま眼の刺激作用の大部分を取り除くことができることも観察されている。即ち、オメガ鎖が変性され、環置換されたプロスタグラジン類縁体は動物のIOPを効果的に低下させる。さらにまた、表Vにおいては、16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IEが、ネコで観察されたとおり、効果的に眼圧を低下させることも示されている。即ち、オメガの頭の12炭素をヘテロ原子、この場合は酸素で置換しても、IOPに対する作用の面では分子を不活性化させないのである。

殆どの17-フェニル-18,19,20-トリノル-プロスタグラジン類縁体は、高投与量においても、ネコに対する眼圧降下作用が小さいことも注目に値する。表IIIに示された化合物の用量は、例えば表VIの用量より低いことがわかる。表IIIの用量は同じ表内の天然プロスタグラジンの用量とはっきりと比較しなければならない。同様のこととが表IVの場合にも言える。用量を増大させる

16

につれて副作用も増大することは明白である。しかしながら、サルで用いられたプロスタグラジン類縁体の用量はヒトボランティアで使用された用量と相対的に同じであり(表VI)、副作用は事実上無い。

オメガ鎖変性プロスタグラジン類縁体の幾つか、特に、17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IE、15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IE、15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IE、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-ノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IEおよび18-フェニル-19,20-ジノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IEの結膜充血誘発性は殆ど無かった(表IV)。

10 16-フェニル-18,19,20-ノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IEおよび18-フェニル-19,20-ジノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IEの結膜充血誘発性は殆ど無かった(表VI)。

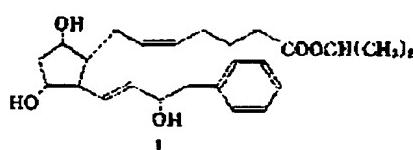
11 16-フェニル-18,19,20-ノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IEおよび15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IEのヒトにおける結膜/強膜充血の誘発性が極めて小さかったことは、特に重要である。即ち、オメガ鎖が変性され、環置換されたプロスタグラジン類縁体の特徴は、これらの化合物が充血や不快感のような謂若な眼への副作用を説明することなくIOPを低下させるという点である。

12 以上の如きに本発明は、眼への副作用が小さく眼圧降下作用が維持されているという独特の性質を示す1群の化合物である。上記したとおり、分子の重要な変形はオメガ鎖の環構造である。さらに、ある分子では環構造および/またはオメガ鎖の置換基を導入しても、なお、ある程度の眼への副作用が認められる場合がある。ヘテロ原子もまた環置換オメガ鎖に導入してよい、現在の時点では、特に17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{PGF}_2\alpha$ 、-IEの導体が線内蔵の祐慶のために非常に期待されている。技術文献により、 $\text{PGF}_2\alpha$ および PGA_1 またはそのエステルがサルのIOPを低下させることができている(Bito等(1989)を参照)。 $\text{PGF}_2\alpha$ の臨床試験も行われており、ヒトにおけるIOPの低下作用が認められている(FlachおよびEliason(1988))。即ち、豊長鎖のIOPを低下させる $\text{PGF}_2\alpha$ 、およびそのエステルの類似性は理論的である。オメガ鎖が変性されたその他のプロスタグラジンがオメガ鎖が変性された $\text{PGF}_2\alpha$ と本質的に同じ性質。

13 即ち、副作用の無いIOPの低下作用を示すと推定することが最も合理的である。

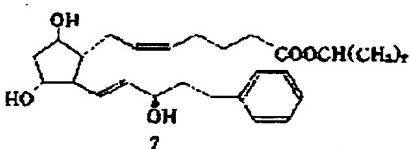
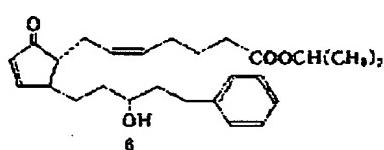
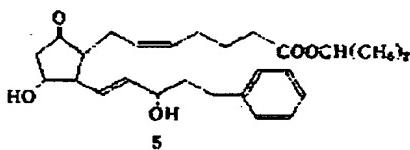
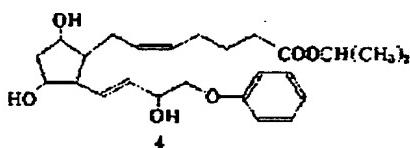
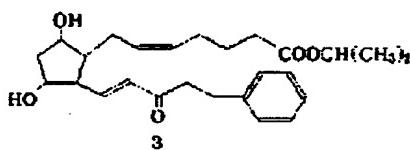
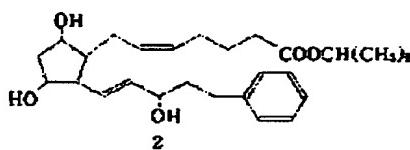
(५)

17



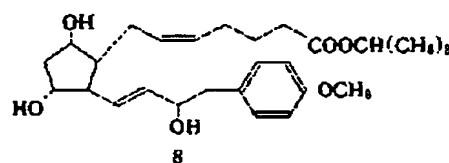
特許2721414

18



(10)

19



特許2721414

20

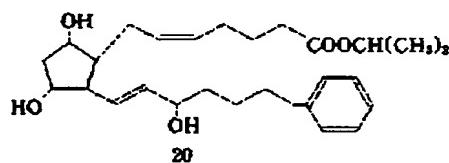
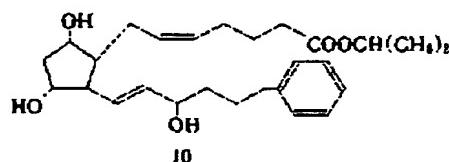
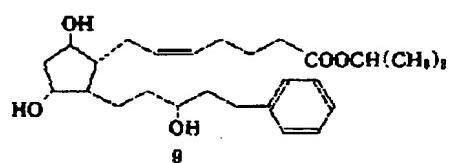
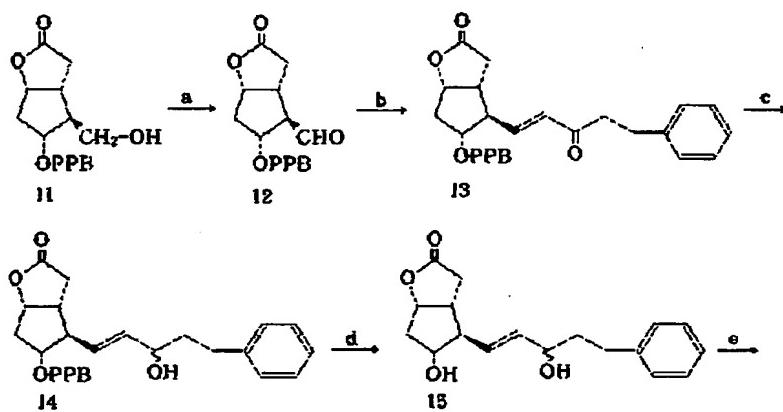


表 II

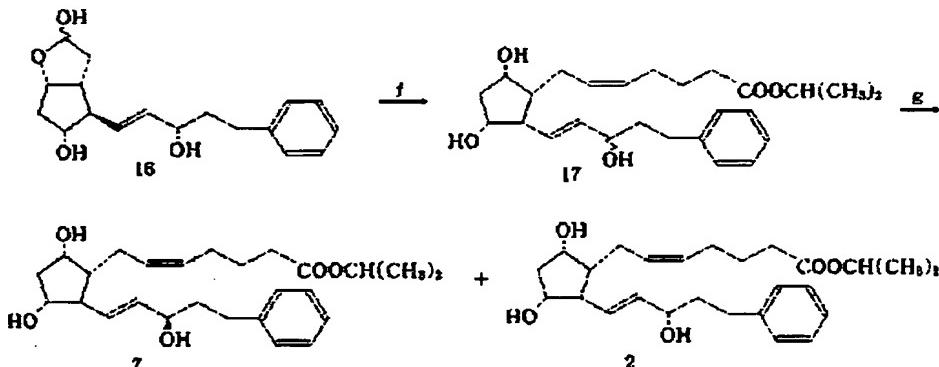


(11)

21

特許2721414

22



- 試薬 : a) DCC/DMSO/DME
 b) NaBH₄/ジメチル-2-オキソ-4-フェニルブチルホスホネート/TME
 c) OCl₂.7H₂O/NaBH₄/CH₂Cl₂/-78°C
 d) K₂CO₃/CH₂OH
 e) Dibal/-78°C
 f) NaCH₂SOCH₃/(4-カルボキシブチル)-トリフェニルホスホニウムプロミド/DMSO
 g) DSC/irpl/アセトン

表 II

ネコの眼にイソプロピルエステルとして適用した天然プロスタグランジン(PGF_{2α}, PGD₂ およびPGE₂)およびオメガ類似性類縁体の刺激作用。不快感の平均の程度は各被験薬剤局所適用後60分間評価した。括弧内の数値は表 I 参照。

物質	用量 (μg)	眼の刺激 の程度
PGF _{2α} -イソプロピルエステル (-1E)	1	3.0±0.0
15-プロピオネート-PGE ₂ -IE	0.1~1	3.0±0.0
15-プロピオネート-PGD ₂ -IE	1	1.3±0.2
17-フエニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(2)	1~5
15-デヒドロ-17-フエニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(3)	5
15-(R)-17-フエニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(7)	1~5
13,14-ジヒドロ-17-フエニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(9)	1
17-フエニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(5)	0.3
13,14-ジヒドロ-17-フエニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(6)	1
16-フエニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF _{2α} -IE	(1)	1
16-(4-(メキシ)フェニル)-17,18,19,20-テトラノル-PGF _{2α} -IE	(8)	1
18-フエニル-19,20-ジノル-PGF _{2α} -IE	(9)	1

物質	用量 (μg)	眼の刺激 の程度
19-フエニル-20-ノル-PGF _{2α} -IE	1 (2)	0.5±0.1
16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノル-PGF _{2α} -IE	5 (4)	0.3±0.2

表 III

イソプロピルエステルとして適用した天然プロスタグランジン(PGF_{2α} およびPGE₂)およびオメガ類似性類縁体の適用後のウサギの眼における結膜充血度

物質	用量 (μg)	充血度
PGF _{2α} -イソプロピルエステル(-IE)	0.1	2.8±0.2
15-プロピオネート-PGE ₂ -IE	0.5	2.7±0.3
16-フエニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF _{2α} -IE	0.5 (1)	1.3±0.9
17-フエニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	0.5 (2)	2.0±0.3
15-デヒドロ-17-フエニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	0.5 (3)	0.7±0.3
15-(R)-17-フエニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	0.5 (7)	2.0±0.0
13,14-ジヒドロ-17-フエニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	0.5 (9)	1.3±0.3
17-フエニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	0.5 (5)	2.7±0.2
13,14-ジヒドロ-17-フエニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	0.5 (8)	0.3±0.3

(12)

特許2721414

23

24

物質	用量 (μg)	充血度	*	物質	用量 (μg)	充血度
18-フエニル-19,20-ジノル- PGF _{2α} -IE (10)	0.5	0.3±0.2		16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノル- PGF _{2α} -IE (4)	0.5	2.3±0.3
19-フェニル-20-ノル- PGF _{2α} -IE (20)	0.5	0.2±0.2				

*

V

カニクイザルまたはネコで測定した天然プロスタグランジン(PGF_{2α})およびオメガ鎖変性類縁体の眼圧低下作用。特に記載しない限りデータはザルにおいて得られたものである。括弧内の数値は表Iの式参照。

投与後の時間(時)

物質	用量(μg)	0(mmhg)	1-2(mmhg)	3-4(mmhg)	6(mmhg)
PGF _{2α} -イソブロピルエスチル(IE)	1.5	E 11.4±0.7	8.3±0.5	8.0±0.6	9.3±0.8
		本	*	*	
		C 11.0±0.7	10.7±0.4	10.4±0.4	10.6±0.9
16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル- PGF _{2α} -IE (11)	3.2	E 12.7±1.1	11.8±1.1	9.1±0.8	8.4±0.7
		*	*	本	
		C 12.8±0.5	14.0±0.2	13.0±0.8	11.7±0.8
17-フェニル-18,19,20-トリノル- PGF _{2α} -IE (12)	3.2	E 12.8±0.6	11.9±0.5	8.6±0.3	9.5±0.7
		*		*	
		C 13.4±0.6	11.7±0.6	12.4±0.2	11.9±0.7
18,14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19,20-トリノル- PGF _{2α} -IE (13)	10.4	E 11.1±0.9	8.3±0.6	6.9±0.4	7.7±0.8
		*		*	
		C 10.6±0.7	8.8±0.9	10.3±1.1	9.5±1.0
18-フェニル-19,20-ジノル- PGF _{2α} -IE (10)	3.1	E 9.7±0.9	8.6±1.1	9.6±0.7	8.8±0.9
		*		*	
		C 10.1±1.0	9.4±1.2	9.8±1.2	9.4±0.9
16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノル- PGF _{2α} -IE (4)	5**	E 20.5±1.2	25.7±1.2	18.2±1.8	15.0±1.2
		*		*	
		C 20.7±1.2	22.7±1.1	19.5±0.9	19.2±0.8
16-(4-(メトキシ)フェニル)-17, 18,19,20-テトラノル- PGF _{2α} -IE (14)	3.2	E 11.2±0.9	10.5±1.3	9.8±1.4	9.2±0.9
		*		*	
		C 10.4±1.1	10.9±1.0	11.3±1.4	9.2±0.6
19-フェニル-20-ノル- PGF _{2α} -IE (20)	1**	E 16.9±1.0	16.6±0.7	15.8±0.8	18.1±1.2
		*		*	
		C 17.1±0.4	18.1±0.6	18.9±0.6	19.2±0.8

* p<0.05で統計学的に有意とした。物質は局部適用した。

本 本 ネコの眼のデータ

表 VI

健康人ボランティアにおける種々のオメガ鎖変性・導置換PGF_{2α}-IE類縁体の眼圧低下作用。物質番号は括弧内。

投与後の時間(時)

物質	用量(μg)	n	Eye眼	0(mmhg)	4(mmhg)	6(mmhg)	8(mmhg)
17-フェニル-18,19,20-トリノル- PGF _{2α} -イソブロピルエスチル(IE) (2)	1	4	実験例	11.9±1.7	11.0±0.9	10.1±0.7	9.8±0.7
				*	*	*	*
			対照例	12.7±1.7	13.9±0.7	13.5±1.2	12.5±0.7
15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノル- PGF _{2α} -IE (17)	10	3	実験例	12.9±0.9	11.8±0.6	11.0±0.3	11.2±1.3
				*		*	
			対照例	13.2±1.4	13.7±0.9	13.8±1.0	15.1±1.3

(13)

特許2721414

25

26

投与後の時間(時)

物質	用量(μg)	n	Eye眼	0(mmHg)	4(mmHg)	8(mmHg)	
15-デヒドロ-17-フェニル-18,19- 20-トリノル-PGF _{2α} -IE (3)	10	4	実施例	17.7±0.6	14.6±0.2	13.6±0.7	--
			対照例	17.5±0.7	16.4±0.5	16.3±1.0	--
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE (9)	1	4	実施例	14.2±0.5	13.3±1.1	12.2±0.4	12.5±0.9
			対照例	13.5±0.6	14.2±1.2	15.2±1.0	15.1±0.7
18-フェニル-19,20-ジノル-PGF _{2α} - IE (10)	5	3	実施例	14.4±1.0	12.2±1.1	12.4±1.2	11.9±0.7
			対照例	15.2±0.1	13.7±1.2	14.4±0.2	13.2±0.5

* p<0.05で統計学的有意差有りとした。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開 昭47-9465 (J P, A)
 特開 昭59-1418 (J P, A)
 特開 昭61-47459 (J P, A)